

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juli 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/057694 A1

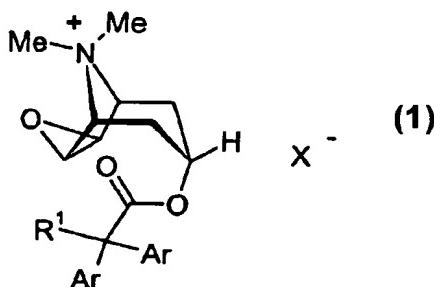
- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14756
- (22) Internationales Anmelde datum:
24. Dezember 2002 (24.12.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 00 943.0 12. Januar 2002 (12.01.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRANDENBURG, Jörg [DE/DE]; Wenzel-Jaksch-Strasse 32, 65199 Wiesbaden (DE). PFRENGLE, Waldemar [DE/DE]; Stremannstrasse 56, 88400 Biberach (DE). RALL, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 33, 88441 Mittelbiberach (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).



(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SCOPINE ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SCOPINESTERN

WO 03/057694 A1

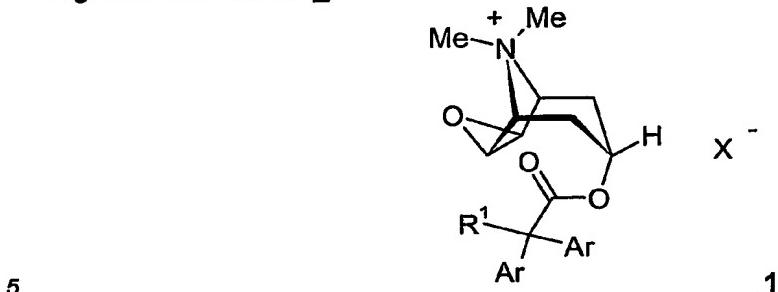


(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing the scopine esters of general formula (1), wherein X⁻ and the groups R¹ and Ar may be defined as in the claims and in the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Scopinestern der allgemeinen Formel (1), worin X⁻ und die Reste R¹ und Ar die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können.

Verfahren zur Herstellung von Scopinestern

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Scopinestern der allgemeinen Formel 1



worin X - und die Reste R¹ und Ar die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können.

Hintergrund der Erfindung

- 10 Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden beispielsweise durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder

15 auch Tropin-Grundaerüst aufweisen.

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

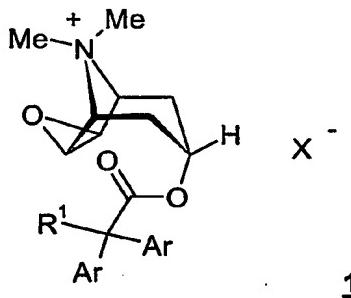
Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel
25 gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.
30 Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der

Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

- Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können,
- 5 sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich 10 überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

- Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Ester des Scopins,
- 15 Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

- Anders als die beispielsweise in der WO 92/16528 offenbarten Verbindungen wird
- 20 die Herstellung von einmal täglich applizierbaren, anticholinerg wirksamen Arzneimitteln möglich, wenn Scopinester der Formel 1



- in denen X⁻ und die Reste R¹ und Ar die nachstehend genannten Bedeutungen
- 25 haben können, zum Einsatz gelangen.

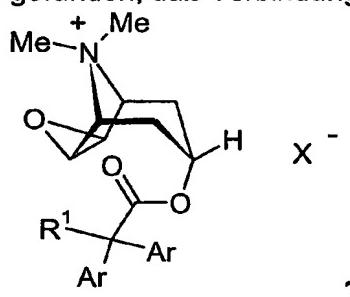
- Neben den in der WO 92/16528 offenbarten Syntheseverfahren zur Herstellung von Scopinestern werden beispielsweise auch in der EP 418 716 A1 Verfahren zur Herstellung von Estern des Scopins offenbart. Diese im Stand der Technik
- 30 bekannten Verfahren sind auch zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 anwendbar. Allerdings handelt es sich bei diesen synthetischen Zugängen um teilweise komplexere, aus mehreren Synthessschritten bestehende Vorgehensweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Syntheseverfahren bereitzustellen, welches einen einfacheren synthetischen Zugang zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ermöglicht.

5

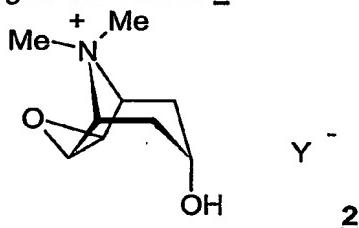
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel 1



in denen X⁻ und die Reste R¹ und Ar die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, in einem einzigen Reaktionsschritt erhalten werden können, wenn als

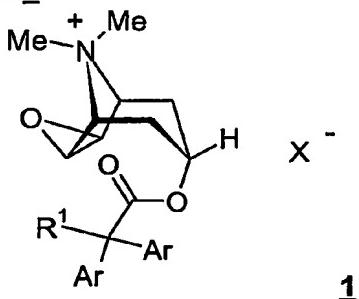
10 Ausgangsmaterial Verbindungen der Formel 2



zum Einsatz gelangen.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung

15 von Verbindungen der Formel 1



worin

X⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

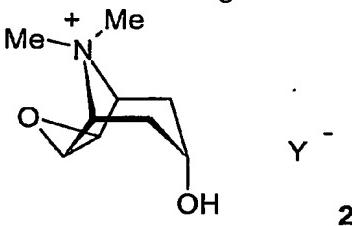
R¹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;

20 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein

4

kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃, bedeuten können,

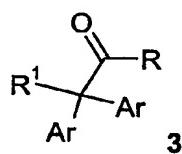
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2



5

worin

Y - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3



10

worin

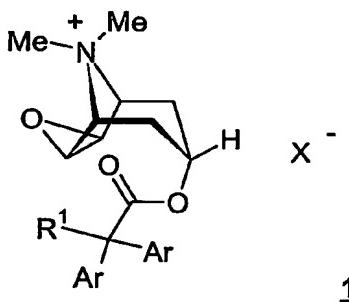
R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenoxy, Nitrophenoxy, Fluorophenoxy, Pentafluorophenoxy, Vinyloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet und

15

die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von

20 Verbindungen der Formel 1



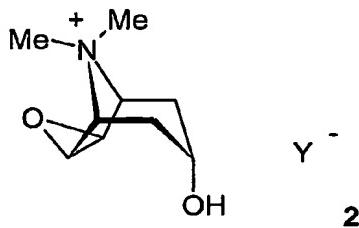
worin

X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R¹ Hydroxy, Methyl, CF₃ oder Fluor;

5

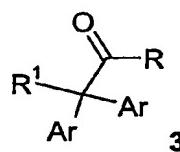
Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können,
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2



5

worin

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann
in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3



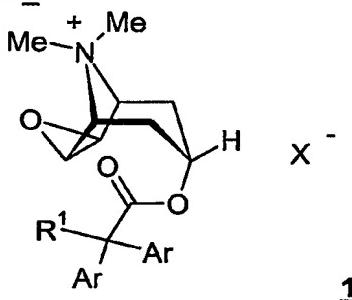
10

worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid,
O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy bedeutet und
die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können,
umgesetzt wird.

15

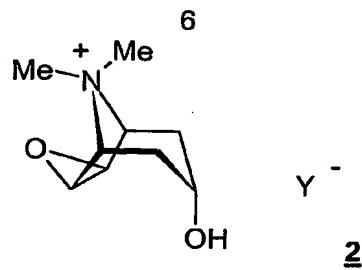
Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung
von Verbindungen der Formel 1



20 worin

X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
R¹ Hydroxy oder Methyl;
Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können,
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

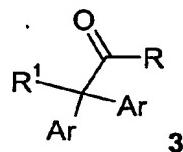
25



worin

Y^- Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann
in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

5



worin

R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid,
O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy, bevorzugt Vinyloxy und 2-Allyloxy,

10 bedeutet und

die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können,
umgesetzt wird.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann wie nachfolgend
15 beschrieben vorgegangen werden.

In einem ersten Schritt wird die Verbindung der Formel 3 in einem geeigneten
organischen Lösmittel, vorzugsweise in einem polaren organischen Lösemittel,
besonders bevorzugt in einem Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon,
20 Dimethylsulfoxid und Dimethylacetamid aufgenommen, wobei von vorstehend
genannten Lösemitteln Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon und
Dimethylacetamid besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von besonderer
Bedeutung sind Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidinon, wobei letzteres
besonders bevorzugt ist.

25

Pro Mol eingesetzte Verbindung der Formel 3 gelangen vorzugsweise zwischen 0,5
und 2 L, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 1,5 L des genannten Lösemittels
zum Einsatz.

30 Je nach Wahl der Verbindung der Formel 3 kann es gegebenenfalls sinnvoll sein,
diese vor Umsetzung mit der Verbindung der Formel 2 zu aktivieren. Werden als
Verbindung der Formel 3 solche Derivate eingesetzt, in denen R =OH bedeutet, ist

beispielsweise der Einsatz entsprechender Aktivierungsreagenzien wie Carbonyldiimidazol, Carbonyldi-1,2,4-triazol, Dicyclohexylcarbodiimid oder Ethyl-dimethylaminopropylcarbodiimid erfindungsgemäß bevorzugt, wobei in diesem Zusammenhang die Verwendung von Carbonyldiimidazol besonders bevorzugt ist.

- 5 Pro Mol eingesetzte Verbindung 3 mit R=Hydroxy werden zwischen 1 - 2 Mol des Kopplungsreagenzes verwendet. Bevorzugt gelangen 1 - 1,5 Mol des Kopplungsreagenzes zum Einsatz. Gelangen vorstehend genannte Kopplungsreagentien, wie im Falle von R= Hydroxy bevorzugt, zum Einsatz wird die dann erhaltene Reaktionsmischung vorzugsweise in einem Temperaturbereich von
- 10 15-35°C, vorzugsweise bwi 20-25°C über einen Zeitraum von 1-8 Stunden, vorzugsweise 3-7 Stunden gerührt, bevor wie nachfolgend beschrieben weiter umgesetzt wird.

Die Reaktionsmischung von 3 in vorstehend genanntem Lösemittel, gegebenenfalls

- 15 nach Zusatz eines der vorstehend genannten Kopplungsreagenzien im Falle von R=Hydroxy, wird sodann auf eine Temperatur von kleiner 30°C, vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen -20°C und 20°C, besonders bevorzugt auf eine Temperatur zwischen -10°C und 5°C eingestellt und mit der Verbindung der Formel 2 versetzt. Bezogen auf ursprünglich eingesetzte Verbindung 3 können
- 20 stöchiometrische Mengen an Verbindung der Formel 2 zugegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt liegt 3 allerdings im Vergleich zu 2 im Überschuss vor. Pro Mol eingesetzte Verbindung 3 gelangen erfindungsgemäß zwischen 0,5 und 1 Mol, vorzugsweise zwischen 0,7 und 0,95 Mol, besonders bevorzugt zwischen 0,75 und 0,9 Mol 2 zur Anwendung.

25

- Vorstehend genannte Reaktionsmischung wird anschließend mit einer in einem der vorstehend genannten Lösemittel gelösten geeigneten Base versetzt. Hierbei können organische oder anorganische Basen zum Einsatz gelangen. Als organische Basen werden bevorzugt Alkaliimidazolide verwendet, welche beispielsweise *in situ*
- 30 aus den Alkalimetallen und Imidazol oder den Alkalimetallhydriden und Imidazol generiert werden können. Als Alkaliimidazolide kommen bevorzugt Imidazolide des Lithiums, Natriums oder Kaliums in Betracht, wobei Natrium- oder Lithiumimidazolid erfindungsgemäß bevorzugt sind. Besonders bevorzugt gelangt Lithiumimidazolid zum Einsatz. Als anorganische Base kommen vorzugsweise Hydride des Lithiums,
 - 35 Natriums oder Kaliums in Betracht. Besonders bevorzugt wird als anorganische Base Natriumhydrid eingesetzt. Von allen vorstehend genannten Basen gelangt besonders bevorzugt Lithiumimidazolid zur Anwendung.

Sollen Verbindungen der Formel 1 erhalten werden, in denen R¹ für Hydroxy steht

steht, kann anstelle der vorstehend genannten basenkatalysierten Umsetzung auch eine Umesterung unter milderen Reaktionsbedingungen vorteilhaft erscheinen. Hierbei können vorteilhaft Zeolithe als Katalysatoren genutzt werden.

- 5 Wird die Umsetzung mit einer der vorstehend genannten Basen durchgeführt, werden pro Mol eingesetzte Verbindung 2 wenigstens stöchiometrische Mengen an Base eingesetzt. Bevorzugt werden pro Mol eingesetzte Verbindung 2 1 bis 1,5 Mol, vorzugsweise 1,1 bis 1,3 Mol Base verwendet. Wird die Base in Form einer Lösung zugegeben, was insbesondere im Falle der erfindungsgemäß bevorzugten und zuvor 10 in situ generierten Base Lithiumimidazolid der Fall ist, gelangt hierfür vorzugsweise dasjenige Lösemittel zur Anwendung, welches bereits zur Durchführung der vorstehend genannten Schritte Verwendung findet. Pro Mol eingesetzte Base gelangen vorzugsweise zwischen 0,3 und 1,3 L, besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 1 L des genannten Lösemittels zum Einsatz. Nach beendeter Basenzugabe wird 15 in einem Temperaturbereich von 15-35°C, vorzugsweise bei 20-25°C über einen Zeitraum von 4-48 Stunden, vorzugsweise 8-36 Stunden gerührt.

Zu der so entstandenen Suspension wird bei konstanter Temperatur eine Säure H-X gegeben. Die Wahl der Säure bestimmt sich dabei nach dem Anion X⁻ im 20 gewünschte Endprodukt der allgemeinen Formel 1. Insofern im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt solche Verbindungen der allgemeinen Formel 1 synthetisiert werden, in denen X⁻ für Bromid steht, wird die nachfolgende Vorgehensweise für die Herstellung der erfindungsgemäß bevorzugten Bromidhaltigen Endprodukte der Formel 1 beschrieben. Für den Fachmann ist ersichtlich, 25 daß eine entsprechende Vorgehensweise durch Wahl des geeigneten Reagenzes H-X in analoger Art und Weise auch zur Herstellung solcher Verbindungen Verwendung finden kann, in denen X⁻ nicht Bromid bedeutet.

- Zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 mit X⁻ = Bromid werden bezogen 30 auf eingesetzte Verbindung der Formel 3 vorzugsweise 2 bis 4 Mol, bevorzugt 2 bis 3 Mol, besonders bevorzugt 2,2 bis 2,6 Mol Bromwasserstoff bei konstanter Temperatur gegeben. Der verwendete Bromwasserstoff kann hierbei entweder in gasförmiger Form oder in Form, vorzugsweise gesättigter, Lösungen zugegeben werden. Erfindungsgemäß bevorzugt erfolgt die Zugabe an Bromwasserstoff in 35 Eisessig gelöster Form. Besonders bevorzugt gelangt hierbei eine 33%-ige Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig zum Einsatz. Nach beendeter Zugabe wird bei konstanter Temperatur, gegebenfalls auch unter Eiskühlung nachgerührt (zwischen 0,5 und 6 Stunden)

Abschließend wird die erhaltene Lösung mit einem unpolaren organischen Lösemittel, vorzugsweise mit einem Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aceton, Toluol, n-Butylacetat, Dichlormethan, Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, besonders bevorzugt Toluol oder Aceton versetzt.

5

Nach guter Durchmischung wird das auskristallisierte Produkt abgetrennt und mit dem vorstehend genannten unpolaren Lösemittel gewaschen. Zur Abtrennung wasserlöslicher Verunreinigungen kann das Rohprodukt mit wässrigen Bromidlösungen z.B. Natrium oder Kaliumbromidlösung behandelt werden.

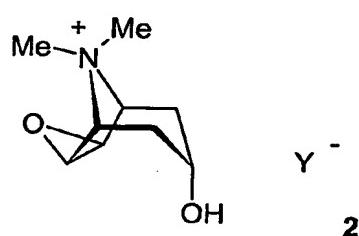
10

Eine weitergehende Reinigung der so erhaltenen Verbindungen der Formel 1 kann, sofern erforderlich, durch Chromatographie über Kieselgel oder mittels Umkristallisation aus geeigneten Lösemitteln wie z.B. niederen Alkoholen, wie beispielsweise Isopropanol erfolgen.

15

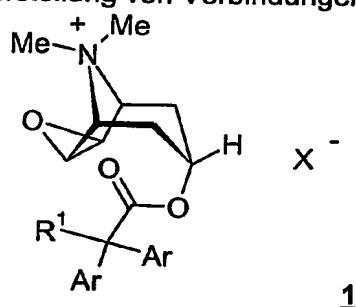
Durch die Verwendung der im Stand der Technik bekannten Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsmaterialien zur Synthese der Strukturen der Formel 1 gelingt ein Zugang zu diesen anticholinerg wirksamen Strukturen in nur einem Reaktionsschritt.

20 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel 2



worin

25 Y - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

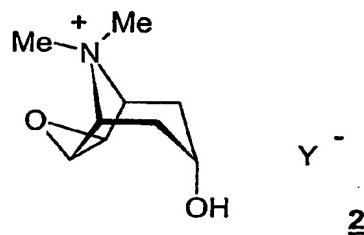


worin

10

- X - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
 R¹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;
 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl,
 Thiienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein
 kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃,
 bedeuten können.

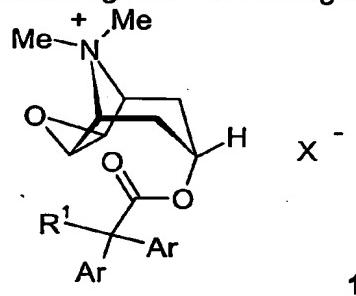
Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der
 10 Formel 2



worin

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten
 als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

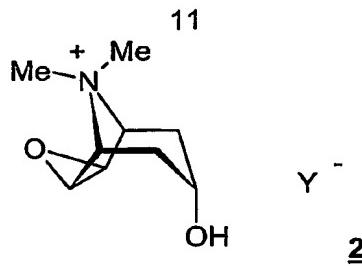
15



worin

- X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
 R¹ Hydroxy, Methyl, CF₃ oder Fluor;
 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thiienyl und
 20 Furyl, bedeuten können.

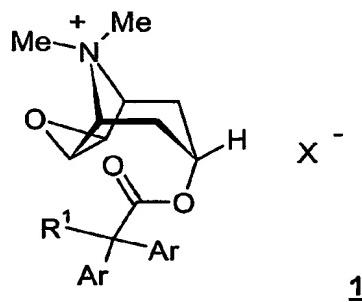
Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende die Verwendung von Verbindungen der
 Formel 2



worin

Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten
als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

5



worin

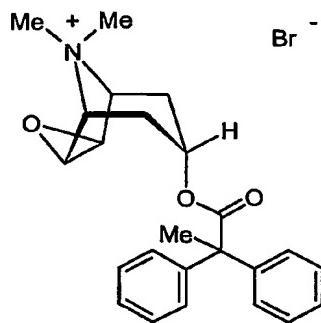
X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R¹ Hydroxy oder Methyl;

10 Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter
Syntheseverfahren. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte
Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu
15 beschränken.

Beispiel 1: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :



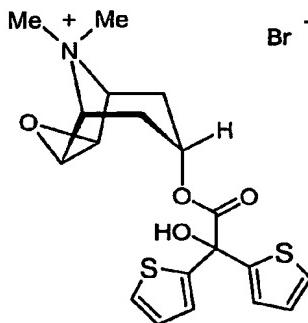
20

12

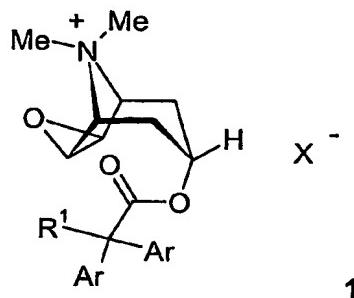
- Zu einer Lösung von 2,2-Diphenylpropionsäure (1629 g, 7,2 mol) in N-Methylpyrrolidinon (9 L) wird Carbonyldiimidazol (1206 g, 7,44 mol) portionsweise zugegeben und anschließend für 5 Stunden bei Raumtemperatur (etwa 23°C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -3°C abgekühlt. Scopinmethobromid (1501 g, 6,0 mol) wird zum Reaktionsgemisch gegeben. Anschließend wird eine Lösung von Lithiumimidazolid (hergestellt aus Lithiumhydrid (59,6 g; 7,12 mol) sowie Imidazol (490,2 g, 7,2 mol) in 5 L N-Methylpyrrolidinon zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur für 17 Stunden gerührt. Zur entstandenen Suspension wird Bromwasserstoff-Lösung (33% in Eisessig; 2460 ml, 14,25 mol) bei 18-28°C unter Kühlung zugegeben. Die Suspension wird im Eisbad nachgerührt und anschließend mit Toluol (14 L) versetzt. Es wird filtriert und der erhaltene Filterkuchen zweimal mit je 5500 ml 30%iger Kaliumbromidlösung aufgeschlämmt und abgesaugt. Die so erhaltene Substanz wird im Trockenschrank bei 40°C getrocknet.
- Ausbeute: 2359,3 g = 85,8 % d.Th.
- 15 Zur Reinigung wird das Rohprodukt (2100 g) aus 35,7 L Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1562,2 g; farblose Blättchen;

In analoger Art und Weise kann in einem Syntheseschritt erhalten werden:

20 **Beispiel 2: (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[{(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid**



Patentansprüche

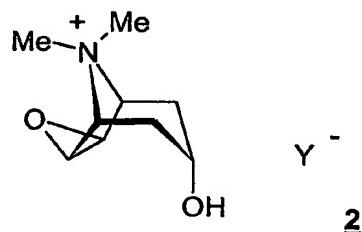
1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1

worin

X⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;

R¹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;

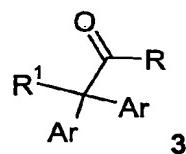
Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl,

10 Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃, bedeuten können,15 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2

worin

Y⁻ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,

20

in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3

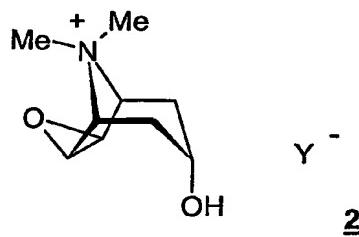
worin

- R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, O-N-Succinimid, O-N-Phtalimid, Phenoxy, Nitrophenyloxy, Fluorophenyloxy, Pentafluorophenyloxy, Vinyloxy, 2-Allyloxy, -S-Methyl, -S-Ethyl und -S-Phenyl bedeutet und
- 5 die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, worin
- 10 X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
- R¹ Hydroxy, Methyl, CF₃ oder Fluor;
- Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Thienyl und Furyl, bedeuten können,
- 15 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2, worin
- Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,
- in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3, worin
- R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid,
- 20 O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy bedeutet und
- die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1, worin
- 25 X - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
- R¹ Hydroxy oder Methyl;
- Ar Phenyl oder Thienyl bedeuten können,
- 30 dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel 2, worin
- Y - Brom, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeuten kann,
- in einem Schritt mit einer Verbindung der Formel 3, worin
- R ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, O-N-Succinimid,
- O-N-Phtalimid, Vinyloxy und 2-Allyloxy, bevorzugt Vinyloxy und 2-Allyloxy,
- 35 bedeutet und
- die Reste R¹ und Ar eine der vorstehend genannten Bedeutungen haben können, umgesetzt wird.

15

- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid und Dimethylacetamid durchgeführt wird.
- 5
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Falle der Verwendung einer Verbindung der Formel 3, in der R =OH bedeutet, Aktivierungsreagenzien ausgewählt aus der Gruppe Carbonyldiimidazol, Carbonyldi-1,2,4-triazol, Dicyclohexylcarbodiimid und Ethyl-
- 10 dimethylaminopropylcarbodiimid zur Anwendung gelangen.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von kleiner 30°C, vorzugsweise auf eine Temperatur zwischen -20°C und 20°C durchgeführt wird.
- 15
- 7) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt wird.
- 20 8) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Fall, in dem in den Verbindungen der Formel 1 R¹ für Hydroxy steht, die Umsetzung in Gegenwart von Zeolithen als Katalysator durchgeführt wird.
- 9) Verwendung einer Verbindung der Formel 2

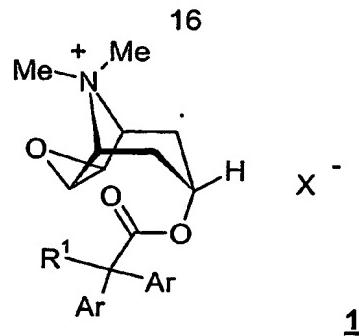
25



worin

Y- Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat bedeutet,

- 30 als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1



worin

- X - Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat oder Trifluormethansulfonat;
- R¹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃ oder Fluor;
- 5 Ar ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Naphthyl, Thienyl und Furyl, der gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder CF₃, bedeuten können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No	PCT/EP 02/14756
------------------------------	-----------------

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D451/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT; BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application claims 1,10 —	1,9
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application claim 10 —	1
A,P	DE 100 64 816 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 June 2002 (2002-06-27) claims 1,5,10 —	1,9 —/—

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search 30 April 2003	Date of mailing of the International search report 19/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14756

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,12	1,9
A,P	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,11	1,9
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5 October 1981 (1981-10-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 121207t, page 376; XP002239795 abstract & D. R. HEIDEMANN: J. PHARM. SCI., vol. 70, no. 7, 1981, pages 820-2,	1
A	M. WINDHOLZ (ED.) ET AL.: "THE MERCK INDEX, tenth edition" 1983 , MERCK & CO., INC. , RAHWAY, N. J., US XP002239794 page 1142, no. 7824	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14756

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216528	A	01-10-1992	DE 4108393 A1 AT 202778 T AU 662128 B2 AU 1345792 A CA 2105575 A1 CZ 9301917 A3 DE 59209907 D1 DK 579615 T3 WO 9216528 A1 EP 0579615 A1 ES 2160577 T3 FI 934000 A GR 3036792 T3 HU 65132 A2 IE 920815 A1 IL 101225 A JP 3352684 B2 JP 6505718 T MX 9201139 A1 NO 933274 A NZ 241961 A PL 179673 B1 PT 100234 A ,B SG 43037 A1 SK 94993 A3 US 5654314 A ZA 9201875 A	17-09-1992 15-07-2001 24-08-1995 21-10-1992 16-09-1992 18-05-1994 09-08-2001 17-09-2001 01-10-1992 26-01-1994 16-11-2001 13-09-1993 31-01-2002 28-04-1994 23-09-1992 14-05-1996 03-12-2002 30-06-1994 01-10-1992 12-11-1993 26-07-1995 31-10-2000 30-07-1993 17-10-1997 06-04-1994 05-08-1997 13-09-1993
EP 0418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1 AT 103914 T AU 642913 B2 AU 6431890 A BG 61295 B2 CA 2066248 A1 CZ 9004523 A3 DD 297647 A5 DE 59005250 D1 DK 418716 T3 WO 9104252 A1 EP 0418716 A1 ES 2052125 T3 HR 940723 A1 HU 60740 A2 HU 208823 B HU 210612 B3 IE 903342 A1 IL 95691 A JP 7030074 B JP 5502438 T KR 168432 B1 LU 90949 A9 MX 9203150 A1 NO 921002 A NZ 235306 A PL 286900 A1 PT 95312 A ,B SI 9011744 A ,B SK 452390 A3	28-03-1991 15-04-1994 04-11-1993 18-04-1991 30-04-1997 17-03-1991 11-11-1998 16-01-1992 11-05-1994 02-05-1994 04-04-1991 27-03-1991 01-07-1994 30-06-1997 28-10-1992 28-01-1994 29-05-1995 10-04-1991 23-07-1996 05-04-1995 28-04-1993 15-01-1999 30-10-2002 01-07-1992 13-03-1992 24-06-1997 02-12-1991 22-05-1991 31-10-1997 04-11-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/14756

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0418716	A	RU	2073677 C1	20-02-1997
		US	5610163 A	11-03-1997
		ZA	9007338 A	26-08-1992
DE 10064816	A 27-06-2002	DE	10064816 A1	27-06-2002
		WO	02051840 A1	04-07-2002
		US	2002133010 A1	19-09-2002
DE 10050995	A 18-04-2002	DE	10050995 A1	18-04-2002
		AU	1397702 A	29-04-2002
		WO	0232898 A2	25-04-2002
		US	2002119991 A1	29-08-2002
DE 10050994	A 18-04-2002	DE	10050994 A1	18-04-2002
		AU	1397502 A	29-04-2002
		WO	0232899 A1	25-04-2002
		US	2002115680 A1	22-08-2002

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/14756

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D451/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT; BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10	1,9
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 10	1
A,P	DE 100 64 816 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche 1,5,10	1,9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der in zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
30. April 2003	19/05/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Hass, C

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 02/14756

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A,P	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche 1,12	1,9
A,P	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche 1,11	1,9
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 14, 5. Oktober 1981 (1981-10-05) Columbus, Ohio, US; abstract no. 121207t, Seite 376; XP002239795 Zusammenfassung & D. R. HEIDEMANN: J. PHARM. SCI., Bd. 70, Nr. 7, 1981, Seiten 820-2,	1
A	M. WINDHOLZ (ED.) ET AL.: "THE MERCK INDEX, tenth edition" 1983 , MERCK & CO., INC. , RAHWAY, N. J., US XP002239794 page 1142, no. 7824	9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 02/14756

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9216528	A	01-10-1992	DE	4108393 A1		17-09-1992
			AT	202778 T		15-07-2001
			AU	662128 B2		24-08-1995
			AU	1345792 A		21-10-1992
			CA	2105575 A1		16-09-1992
			CZ	9301917 A3		18-05-1994
			DE	59209907 D1		09-08-2001
			DK	579615 T3		17-09-2001
			WO	9216528 A1		01-10-1992
			EP	0579615 A1		26-01-1994
			ES	2160577 T3		16-11-2001
			FI	934000 A		13-09-1993
			GR	3036792 T3		31-01-2002
			HU	65132 A2		28-04-1994
			IE	920815 A1		23-09-1992
			IL	101225 A		14-05-1996
			JP	3352684 B2		03-12-2002
			JP	6505718 T		30-06-1994
			MX	9201139 A1		01-10-1992
			NO	933274 A		12-11-1993
			NZ	241961 A		26-07-1995
			PL	179673 B1		31-10-2000
			PT	100234 A , B		30-07-1993
			SG	43037 A1		17-10-1997
			SK	94993 A3		06-04-1994
			US	5654314 A		05-08-1997
			ZA	9201875 A		13-09-1993
EP 0418716	A	27-03-1991	DE	3931041 A1		28-03-1991
			AT	103914 T		15-04-1994
			AU	642913 B2		04-11-1993
			AU	6431890 A		18-04-1991
			BG	61295 B2		30-04-1997
			CA	2066248 A1		17-03-1991
			CZ	9004523 A3		11-11-1998
			DD	297647 A5		16-01-1992
			DE	59005250 D1		11-05-1994
			DK	418716 T3		02-05-1994
			WO	9104252 A1		04-04-1991
			EP	0418716 A1		27-03-1991
			ES	2052125 T3		01-07-1994
			HR	940723 A1		30-06-1997
			HU	60740 A2		28-10-1992
			HU	208823 B		28-01-1994
			HU	210612 B3		29-05-1995
			IE	903342 A1		10-04-1991
			IL	95691 A		23-07-1996
			JP	7030074 B		05-04-1995
			JP	5502438 T		28-04-1993
			KR	168432 B1		15-01-1999
			LU	90949 A9		30-10-2002
			MX	9203150 A1		01-07-1992
			NO	921002 A		13-03-1992
			NZ	235306 A		24-06-1997
			PL	286900 A1		02-12-1991
			PT	95312 A , B		22-05-1991
			SI	9011744 A , B		31-10-1997
			SK	452390 A3		04-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/14756

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0418716 A		RU 2073677 C1 US 5610163 A ZA 9007338 A	20-02-1997 11-03-1997 26-08-1992
DE 10064816 A	27-06-2002	DE 10064816 A1 WO 02051840 A1 US 2002133010 A1	27-06-2002 04-07-2002 19-09-2002
DE 10050995 A	18-04-2002	DE 10050995 A1 AU 1397702 A WO 0232898 A2 US 2002119991 A1	18-04-2002 29-04-2002 25-04-2002 29-08-2002
DE 10050994 A	18-04-2002	DE 10050994 A1 AU 1397502 A WO 0232899 A1 US 2002115680 A1	18-04-2002 29-04-2002 25-04-2002 22-08-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.